



TITLE:

Adenine  
phosphoribosyltransferase(APRT)部  
分欠損症(複合ヘテロ接合体)による  
2,8-Dihydroxyadenine結石の1例

AUTHOR(S):

大嶺, 卓司; 藤戸, 章; 古賀, 和美; 今出, 陽一郎; 内田,  
睦

---

CITATION:

大嶺, 卓司 ...[et al]. Adenine phosphoribosyltransferase(APRT)部分欠損症(複合ヘテロ接合体)による2,8-Dihydroxyadenine結石の1例. 泌尿器科紀要 1998, 44(10): 725-728

ISSUE DATE:

1998-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116272>

RIGHT:

# Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 部分欠損症 (複合ヘテロ接合体) による 2,8-Dihydroxyadenine 結石の1例

古賀総合病院 (院長: 古賀和美)

大嶺 卓司\*, 藤戸 章\*\*, 古賀 和美

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡邊 決教授)

今出陽一朗\*, 内田 睦

## 2,8-DIHYDROXYADENINE UROLITHIASIS DUE TO PARTIAL DEFICIENCY OF ADENINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE: A CASE REPORT

Takuji OHNE, Akira FUJITO and Kazumi KOGA

*From the Department of Urology, Koga General Hospital*

Yoichiroh IMAIDE and Mutsumi UCHIDA

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

A 35-year-old female was referred to our clinic with a complaint of left flank pain in 1993. Drip infusion pyelography showed a filling defect of 25×24 mm in size in the left ureteropelvic junction. Computed tomography and ultrasonography revealed it as the renal stone. Percutaneous nephroureterolithotomy and extracorporeal shock-wave lithotomy were performed. The stone was composed of 2,8-dihydroxyadenine (DHA). The patient was diagnosed as having a partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase (APRT) from the low APRT activity and a genotype of a compound heterozygote APRT\*J/APRT\*Q0 by T-cell analysis. The urinary excretion of 2,8-DHA crystals disappeared by the postoperative treatment with allopurinol. Cases of 2,8-DHA urolithiasis reported in the Japanese literature are discussed.

(Acta Urol. Jpn. 44: 725-728, 1998)

**Key word:** 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis, Adenine phosphoribosyltransferase deficiency, Compound heterozygote

### 緒 言

2,8-dihydroxyadenine 結石 (DHA 結石) は adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症により尿中に難溶性の DHA 結晶が生じて起こる遺伝性疾患である。

今回私たちは、DHA 結石のなかでも日本人型と欧米型の複合ヘテロ接合体をしめす APRT 部分欠損症の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 35歳, 女性

主訴: 左側腹部痛

既往歴: 6歳時, 膀胱結石にて開腹術 (膀胱切石

術)。20歳時, 腎盂腎炎。

家族歴: 両親, 同胞に結石の既往なし。血族結婚なし。父は食道癌で死亡。

現病歴: 1991年左腰部痛を自覚し近医受診。左尿管結石および腎盂腎炎の診断のもと対症療法および、抗生剤の内服による経過観察が1年半ほど行われていた。その後胃部不快感あり、診療は中断されていた。1992年7月左側腹部痛が出現し、近医で経過観察されていたが、1993年3月末で配偶者の転勤に伴い、早期の治療を希望し、1993年1月13日入院し、2月5日入院となった。

入院時現症: 身長 153 cm, 体重 50 kg, 体格中等度, 栄養状態は良好であった。下腹部に6歳時の手術痕を認めた。

入院時検査成績: 血液一般, 血液生化学にて異常は認められなかった。一般検尿では潜血 (±) が, また沈渣では尿酸塩様の結晶が認められた。尿一般細菌培

\* 現: 京都府立与謝の海病院泌尿器科

\*\* 現: 第2岡本病院泌尿器科

養, 陰性.

泌尿器科学的検査所見: 初診時 KUB では, 結石陰影は認められなかった. DIP (Fig. 1) では, 左腎盂尿管移行部に 25×24 mm の陰影欠損像および右腎發育不全 (長径 8 cm) が認められた. 両腎とも水腎症は認められなかった. 腹部 CT (Fig. 2) では, DIP 上, 陰影欠損像が認められた部位に結石が認められた. また, 腎超音波画像診断でも左腎盂尿管移行部に結石様エコー像を認め, 水腎症は認められなかった.

以上の所見より, 左腎盂尿管移行部の X 線陰性結石の診断のもと 2 月 10 日 percutaneous nephroureterolithotomy (PNL) を施行した. この際, 結石は褐色から灰色で脆く, 超音波碎石器にて容易に碎石可能であった. 赤外線分光分析による結石分析の結果, DHA 98% 以上と判明した. 2 月 22 日再度 PNL を施行し, 結石はほぼ完全に摘出された. 術後の腎臓造影

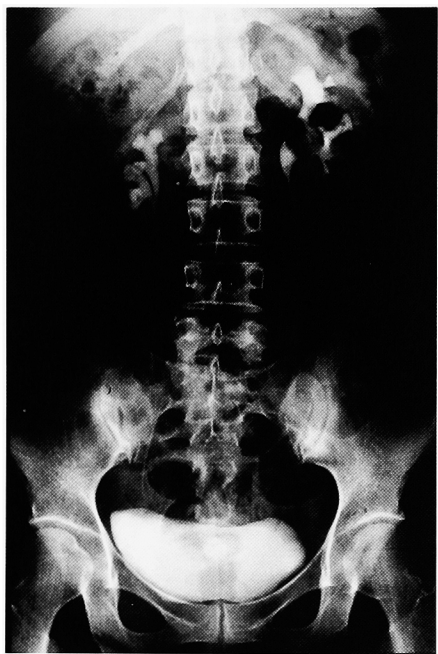


Fig. 1. DIP showed hypoplasia of the right kidney and a filling defect in the left renal pelvis.

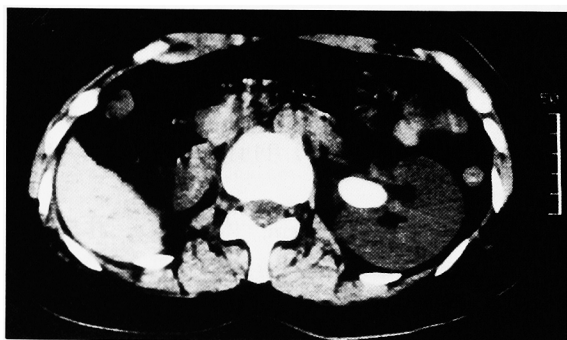


Fig. 2. CT showed high density area in the left renal pelvis and revealed it as the renal stone.

Table 1. APRT activity levels of erythrocytes in the patient and her family

	年齢	APRT 活性	(%)
患者	35	0.9	6
母	65	6.3	45
長女	7	9.4	67
次女	5	13.1	93
長男	2	14.1	101

APRT 活性: 単位 (nmol/mg protein/hr), 正常値 (14~26 nmol/mg protein/hr)

および腹部 CT にて小残石を認めたため, 3 月 5 日腎瘻抜去後, ESWL を追加し, 術後腹部 CT にて残石なきことを確認し, 3 月 12 日退院となった.

退院 1 週間前より, アロプリノール 200 mg/day の投与および低プリン食の食餌指導を行い, 退院 1 週間からはアロプリノール 100 mg/day の維持投与を行った. アロプリノール投与後は尿中 DHA 結晶である round crystal は消失した.

DHA 結石では, 一般的に APRT 活性の低下が認められるため, 測定すると APRT 活性は 0.89 nmol/mg protein/hr (正常値 14~26 nmol/mg protein/hr) で約 6% と低値であった (Table 1). さらに, T細胞法による APRT 欠損症ホモ接合体診断法により遺伝子型の判定を行った結果は APRT\*J/APRT\*Q0 であった.

患者の 3 人の子供には T細胞法による遺伝子型の確定を行えなかったが, DNA 簡易分析法 (外注の検査キット) により (\*J/non\*J) であることが判明し, 常染色体劣性遺伝を示唆していた.

## 考 察

APRT は adenine を adenylic acid (AMP) に変換する酵素で, APRT 活性が消失もしくは低下すると, その経路を通らずに xanthine oxidase により尿に難溶性の DHA 結晶を生じ, 結石が形成される.

この APRT 欠損症は常染色体 16 番長腕に位置する APRT 遺伝子異常により生じる常染色体劣性遺伝疾患である. APRT 欠損症としての報告は 1968 年の Kelley ら<sup>1)</sup>に始まり, 1974 年には Cartier ら<sup>2)</sup>により尿路結石を持つ症例の報告がなされた. 本邦においては, 結石分析が比較的容易になったこともあり, 近年, 報告例も増加し, 1979 年の武本ら<sup>3)</sup>の報告以来 114 例となっている.

APRT 欠損症の APRT 活性は全例が低値を示しており, 以前は 1% 未満の著明な低値を示す症例を APRT 完全欠損症とし, 約 25% 前後の活性値を示す症例を APRT 部分欠損症としていた.

しかしながら, 近年遺伝子レベルでの研究が進むにつれ, APRT をコードする対立遺伝子には正常型の

Table 2. Correlation among genotypes of APRT, urolithiasis, sensitivity to adenine analogs and APRT activity

Genotype	Urolithiasis	Sensitive or resistant to adenine analogs	APRT activity
1) APRT*Q0/APRT*Q0	+	R	0%
2) APRT*1/APRT*Q0	—	S	25%
3) APRT*J/APRT*J	+	R	25%
4) APRT*J/APRT*Q0	+	R	0-25%
5) APRT*1/APRT*J	—	S	25-100%
6) APRT*1/APRT*1	—	S	100%

APRT\*1: Common APRT allele, APRT\*J: Allele for partial APRT deficiency, APRT\*Q0: Allele for complete APRT deficiency (Fujimori, S. et al. Hum Genet 71: 171, 1985).

Table 1. Summary of 8 cases of a compound heterozygote for APRT deficiency (APRT\*J/APRT\*Q0) reported in the Japanese literature

No.	報告者	性別	年齢	結石部位	発表年	文 献	備考
1	Kamatani ら <sup>5)</sup>	男	1歳11カ月	右腎結石	1990	Hum Genet 85	
2	Sahota ら <sup>9)</sup>	男	16歳	不明	1990	Nucleic Acid Res 18	
3	岡井ら <sup>10)</sup>	女	28歳	結晶のみ	1992	医学検査 41	
4	Takeuchi ら <sup>7)</sup>	男	9カ月	右腎結石	1993	J Urol 149	左尿管結石
5	吉越ら <sup>11)</sup>	男	37歳	左尿管結石	1995	臨泌 49	左低形成腎
6	鈴木ら <sup>12)</sup>	女	23歳	右尿管結石	1997	Int J Urol 4	
7	鈴木ら <sup>12)</sup>	男	19歳	両側腎結石	1997	Int J Urol 4	6の弟
8	自験例	女	35歳	左腎結石	1998	泌尿紀要	右低形成腎

APRT\*1 と完全欠損症をコードする対立遺伝子である APRT\*Q0 の他に、日本人に特異的といわれている APRT 部分欠損症をコードする対立遺伝子 APRT\*J が存在していることも判明した。この APRT\*J は試験管内では活性を認めるが、生体内ではほとんど反応の生じない特異な変異酵素をコードする遺伝子とされている。

この遺伝子研究の結果、Fujimori ら<sup>4)</sup>の報告のように APRT 遺伝子型の組み合わせは 6 型考えられている (Table 2)。このうち DHA 結石は以前は APRT\*Q0/APRT\*Q0 または APRT\*J/APRT\*J のホモ接合体にのみ発症するとされてきたが、最近になり稀な APRT\*J/APRT\*Q0 の複合ヘテロ接合体でも結石が生じることが判明している<sup>5)</sup>

さらに現在では、鎌谷<sup>6)</sup>や、Takeuchi ら<sup>7)</sup>による報告のように、確定診断には T 細胞法による APRT 欠損症ホモ接合体診断法が不可欠となっている。最近では APRT\*Q0 の場合 codon98 の TGG (Trp) から TGA (Ter) に変化した変異遺伝子の場合を Q01 とし、exon 3 に 4bp の挿入のある変異遺伝子の場合を Q02 と分類し、外注検査でもここまでの遺伝子診断が可能となってきている<sup>8)</sup>

今回私たちが経験した DHA 結石症例の APRT の検討を東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターに依頼した結果、結石発症の可能性を認める病型のなかでも稀な複合ヘテロ接合体 APRT\*J/APRT\*Q0 の 1 例であることが判明し、自験例はこれまでの報告と

合わせると 8 例目<sup>5,7,9~12)</sup>となる (Table 3)。また、T 細胞法による APRT 欠損症ホモ接合体診断法の結果は Q02 にあたるものとの報告であった。

これまで 1992 年に小村ら<sup>13)</sup>の報告した DHA 結石症 71 例に私たちが集計しえた 42 例の報告に自験例を加え、男性 60 例、女性 50 例、不明 4 例、合計 114 例を集計した。このうち、いわゆるホモ接合体である APRT\*Q0/APRT\*Q0 は 7 例 (6%)、APRT\*J/APRT\*J は 25 例 (22%) であった。遺伝子型は不明であるが APRT 活性が著明な低値を示し APRT\*Q0/APRT\*Q0 と判定された症例が 21 例 (18%)、APRT 活性の低値がみられ APRT\*J/APRT\*J と判定された症例が 38 例 (33%)、その他いわゆる複合ヘテロ接合体である APRT\*J/APRT\*Q0 が 8 例 (7%)、不明 20 例 (18%) であった。

DHA 結石を伴った APRT 欠損症の臨床症状は通常の結石症状の他に腎不全症状をきたしているもの、また腎機能障害のみられる症例が、33 例 (29%) 認められた。また発育不全腎なども 22 例 (19%) あり、奇形合併率も高いとの報告<sup>13)</sup>もある。自験例でも対側腎の発育不全が認められた。本疾患は遺伝性疾患であるため、過去に結石の既往のある再発性のものが 44 例 (39%)、また家族に結石の既往を持つものが 35 例 (31%) に認められた。さらに特徴的なのは小児期における発症例が多く、益田ら<sup>14)</sup>の報告の 25 例に私たちが集計し得た 14 例を加えると全体の 39 例 (34%) であった。

DHA 結石を伴った APRT 欠損症の診断には尿中 DHA 結晶診断が不可欠である。遺伝子型には関係なく尿中に大きさ 10~40  $\mu\text{m}$ , 黄褐色球状結晶を呈する DHA 結晶が認められ, この結晶の内部は菊花状, 放射状, 車軸状構造を示しており, 通常 roundcrystal といわれている。自験例でもこの roundcrystal が認められたが, 当初尿酸塩との鑑別ができず, 術前診断にいたらなかった。

治療法は通常の結石治療に準じてなされているが, 尿酸結石と比較すると脆いため, ESWL でも十分有効と思われる。自験例では患者が転居を前に早急な碎石治療を希望し, X線陰性結石の尿酸結石を疑ったため, PNL を選択した。その際, 碎石は比較的容易で, 腎内の残石に対しても ESWL を追加しほぼすべて碎石されて十分な効果が得られた。これらの結果より術前に本症例を診断できていれば ESWL 単独治療も可能であったものと思われた。また再発に関しては, 水分摂取, 低プリン食およびアロプリノール (5~15 mg/day) の投与により予防することが可能であり, 結石を碎石した後は再発予防の指導および治療を行うことが望ましい<sup>15, 16)</sup>

## 結 語

APRT 部分欠損症 (複合ヘテロ接合体) による 2, 8-DHA 結石の 1 例について報告し, 114 例の報告例に関して若干の文献的考察を行った。一旦, 確診が得られれば, 再発防止が可能な疾患であるから, X線陰性結石で過去に結石の既往がある再発例や, 家族多発例, 小児結石例の場合, DHA 結石を念頭におくべきと思われた。

稿を終えるにあたり本症例および家族の APRT に関する検査および適切な御指導を賜りました東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター鎌谷直之先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第145回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) Kelley WN, Levy RI, Rosenbloom FM, et al.: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: a previously undescribed genetic defect in man. *J Clin Invest* **47**: 2281-2289, 1968
- 2) Cartier P and Hamet M: Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adénine phosphoribosyltransférase avec lithiase de 2, 8-dihydroxyadénine. *CR Acad Sci Paris* **279**: 883-886, 1974
- 3) 武本征人, 永野俊介: 2, 8-Dihydroxyadenine 結石について. *泌尿紀要* **25**: 265-270, 1979
- 4) Fujimori S, Akaoka I, Sakamoto K, et al.: Common characteristics of mutant adenine phosphoribosyltransferases from four separate Japanese families with 2, 8-dihydroxyadenine urolithiasis associated with partial enzyme deficiencies. *Hum Genet* **71**: 171-176, 1985
- 5) Kamatani N, Kuroshima S, Yamanaka H, et al.: Identification of a compound heterozygote for adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRT\*J/APRT\*Q0) leading to 2, 8-dihydroxyadenine urolithiasis. *Hum Genet* **85**: 500-504, 1990
- 6) 鎌谷直之: 病気の生化学 (CLVII) APRT 欠損症と DHA 結石症. *代謝* **26**: 565-573, 1989
- 7) Takeuchi H, Kaneko Y, Fujita J, et al.: A case of a compound heterozygote for adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRT\*J/APRT\*Q0) leading to 2, 8-dihydroxyadenine urolithiasis: review of the reported cases with 2, 8-dihydroxyadenine stones in Japan. *J Urol* **149**: 824-826, 1993
- 8) Higashimoto H, Ouchi A and Kawaguchi R: Detection of the three common mutations of adenine phosphoribosyltransferase deficiency among Japanese. *Clin Chim Acta* **234**: 1-10, 1995
- 9) Sahota A, Chen J, Asaki K, et al.: Identification of a common nonsense mutation in Japanese patients with type I adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Nucleic Acids Res* **18**: 5915-5916, 1990
- 10) 岡井美恵子, 吉村とも子, 山根行雄, ほか: 尿中 2, 8-dihydroxyadenine (DHA) 結晶が契機となり, 無症候性 APRT 欠損症 (遺伝子型 APRT\*J/APRT\*Q0) と診断することができた 1 例. *医検* **41**: 1493-1497, 1992
- 11) 吉越富久夫, 古田 希, 後藤博一, ほか: 2, 8-ジヒドロキシアデニン結石症の 1 例. *臨泌* **49**: 408-410, 1995
- 12) Suzuki K, Kobayashi S, Kawamura K, et al.: Family study of 2, 8-dihydroxyadenine stone formation: report of two cases of a compound heterozygote for adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRT\*J/APRT\*Q0). *Int J Urol* **4**: 304-306, 1997
- 13) 小村隆洋, 稲垣 武, 柑本康夫, ほか: 2, 8-Dihydroxyadenine 結石の 1 例. *西日泌尿* **54**: 910-915, 1992
- 14) 増田君教, 武井修治, 宮田晃一郎, ほか: 小児 adenine phosphoribosyltransferase 完全欠損症の 1 例. *小児内科* **26**: 747-751, 1994-5
- 15) Van Acker KJ, Simmonds HA, Potter CF, et al.: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. report of a family. *N Engl J Med* **297**: 127-132, 1977
- 16) 神林知幸, 中西利方, 鈴木和雄, ほか: 2, 8-Dihydroxyadenine 結石症の同胞例. *泌尿紀要* **40**: 1097-1101, 1994

(Received on March 17, 1998)  
(Accepted on June 22, 1998)